

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 04-288072

(43)Date of publication of application : 13.10.1992

(51)Int.Cl.

C07D319/20  
A61K 31/335  
C07D407/12

(21)Application number : 03-049860

(71)Applicant : MITSUBISHI KASEI CORP

(22)Date of filing : 14.03.1991

(72)Inventor : IWATA HEITARO

BABA AKEMICHI

MATSUDA TOSHIO

EGAWA MITSUO

TOBE AKIHIRO

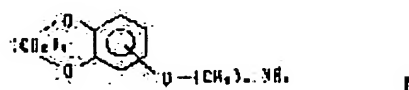
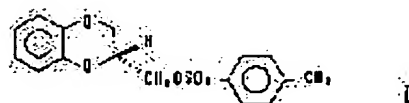
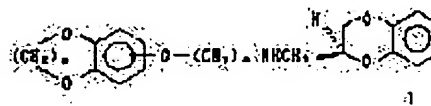
SAITO KENICHI

(54) ALKYLENEDIOXYBENZENE DERIVATIVE AND ANTIANXIETY AGENT CONTAINING THE SAME AS ACTIVE INGREDIENT

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a new compound, having the ability to bind to 5-HT receptors and useful as an antianxiety agent.

CONSTITUTION: A compound expressed by formula I [(m) is 2-5; (n) is 1-3], e.g. 5-[3-((2S)-(1,4-benzodioxan-2-ylmethyl)amino) propoxy]-1,3-benzodioxole hydrochloride. Furthermore, the compound expressed by formula I is obtained by reacting a compound expressed by formula II with 0.5-10equiv. compound expressed by formula III in the presence of 0.5-10equiv. organic base such as triethylamine in a solvent such as benzene.



## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平4-288072

(43) 公開日 平成4年(1992)10月13日

(51) Int.Cl. <sup>8</sup>	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 319/20		7729-4C		
A 6 1 K 31/335	A A E	7252-4C		
C 0 7 D 407/12		8829-4C		

審査請求 未請求 請求項の数 2 (全 8 頁)

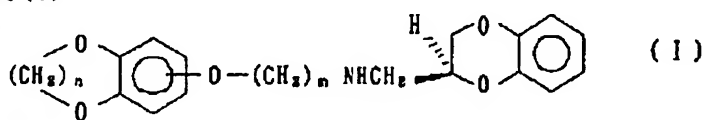
(21) 出願番号	特願平3-49860	(71) 出願人	000005968 三菱化成株式会社 東京都千代田区丸の内二丁目5番2号
(22) 出願日	平成3年(1991)3月14日	(72) 発明者	岩田 平太郎 大阪府茨木市山手台6-6-41
		(72) 発明者	馬場 明道 兵庫県西宮市門戸荘17-12-617
		(72) 発明者	松田 敏夫 大阪府摂津市千里丘東1-13-11-605
		(72) 発明者	江川 三生 神奈川県横浜市緑区鶴志田町1000番地 三 菱化成株式会社総合研究所内
		(74) 代理人	弁理士 長谷川 一 (外1名) 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アルキレンジオキシベンゼン誘導体およびそれを有効成分とする抗不安薬

(57) 【要約】

【構成】 下記一般式 (I)

\* 【化1】



(式中、mは2～5の整数を表わし、nは1～3の整数を表わす。) で表わされるアルキレンジオキシベンゼン誘導体およびそれを有効成分とする抗不安薬。

【効果】 従来の抗不安薬よりも高い5-HT<sub>1A</sub>受容体への結合能を有し、優れた抗不安薬としての用途が期待される。

(2)

特開平4-288072

1

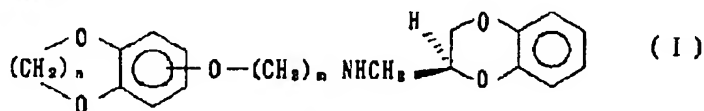
2

【特許請求の範囲】

\* 【化1】

【請求項1】 下記一般式 (I)

\*



(式中、mは2～5の整数を表わし、nは1～3の整数を表わす。)で表わされるアルキレンジオキシベンゼン誘導体またはその酸付加塩。

【請求項2】 請求項1記載の化合物を有効成分とする抗不安薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、特定の光学活性なアルキレンジオキシベンゼン誘導体またはその酸付加塩、およびそれを有効成分とする抗不安薬に関するものである。

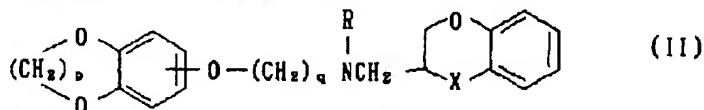
【0002】

【従来の技術および発明が解決しようとする問題点】近々

※年、社会環境の急速な多様化に伴い、精神的不安に対する関心が高まりつつある。従来の抗不安薬として、ベンゾジアゼピン系化合物が知られている。また、近年ベンゾジアゼピン系化合物とは異なる作用メカニズムをもつ新規抗不安薬としてブスピロン (Buspirone) [N-(4-(4-(2-ピリミジニル)-1-ピペラジニル)ブチル)-1,1-シクロペンタンジアセタミド塩酸塩] 等が知られているが、更に新規の抗不安薬の出現が望まれている。

【0003】一方、アルキレンジオキシベンゼン誘導体として、下記 (II) 式の化合物

【化2】



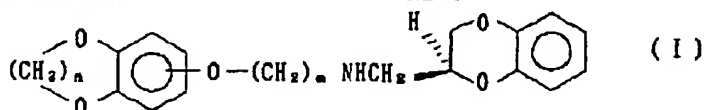
(式中、Rは水素原子または低級アルキル基を表わし、Xは酸素原子またはメチレン基を表わし、pは1～3の整数を表わし、qは3または4の整数を表わす。)および同化合物が良好な血圧降下作用を有することが知られている。(特開昭57-108088号、同58-219114号公報)。しかしながら、その光学異性体の存在は知られておらず、更にかかる化合物の抗不安作用については全く知られていなかった。

★ 【0004】

【問題点を解決するための手段】本発明者らはアルキレンジオキシベンゼン誘導体に着目して検討を重ねた結果、同化合物の中でも特定の光学異性体またはその酸付加塩が極めて良好な抗不安効果を有することを初めて見出し、本発明を完成するに至った。即ち、本発明の要旨は、下記一般式 (I)

★

【化3】



(式中、mは2～5の整数を表わし、nは1～3の整数を表わす。)で表わされるアルキレンジオキシベンゼン誘導体またはその酸付加塩、およびそれを有効成分とする抗不安薬に存する。

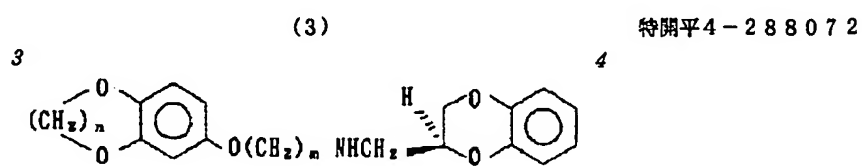
【0005】以下本発明を説明するに、本発明で使用するアルキレンジオキシベンゼン誘導体は前記一般式 (I) で表わされる。本発明の化合物のうち、好ましい化合物は、上記 (I) 式中でmが3～5を表わし、nが1～3を表わす化合物またはその酸付加塩である。更に好ましい本発明の化合物は、nが1を表わす化合物また

はその酸付加塩である。

【0006】かかる本発明の好ましい化合物の具体例を下記の表-1及び表-2に示す。本発明化合物の酸付加塩における酸としては、塩酸、シュウ化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸等の無機酸、酢酸、コハク酸、アジピン酸、プロピオン酸、酒石酸、フマル酸、マレイン酸、シュウ酸、クエン酸、安息香酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸等の有機酸が挙げられる。

【0007】

【表1】



化合物No.	m	n
1	3	1
2	3	2
3	3	3
4	4	1
5	4	2
6	4	3
7	5	1
8	5	2
9	5	3
10	2	1
11	2	2
12	2	3

[0008]

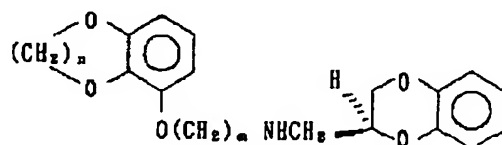
[表2]

(4)

特開平4-288072

5

6

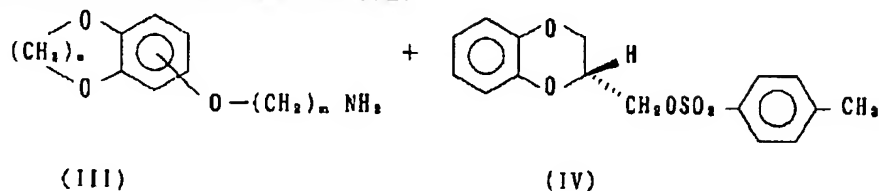


化合物No.	m	n
13	3	1
14	3	2
15	3	3
16	4	1
17	4	2
18	4	3
19	5	1
20	5	2
21	5	3
22	2	1
23	2	2
24	2	3

【0009】次に、本発明化合物の製造方法につき説明する。本発明の化合物は合目的な任意の方法によって製造する事が出来るが、例えば下記合成経路により製造する\*

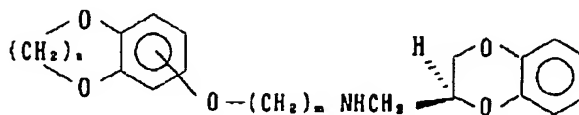
\* 事が出来る。

【化4】



(III)

(IV)



(I)

【0010】出発物質(III)は通常の1級アミンの合成法、例えばAngewandte Chemie, 80,

986 (1968)に記載されている方法に準じて合成し、もう一方の出発物質(IV)はジャーナル オブメデ

(5)

特開平4-288072

7

イシナルケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry), 20, 880, 1977に従って合成する。これらの出発物質(III)および(IV)より常法の2級アミン合成法、例えば、出発物質(IV)を、無溶媒、あるいはベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒；エーテル、テトラヒドロフラン (THF)、ジオキサン等のエーテル系溶媒；*n*-ヘキサン等の飽和炭化水素系溶媒；アセトニトリル；ジメチルホルムアミド；*N*-メチルピロリドン；あるいはジメチルスルホキシド等の溶媒中、望ましくは0.5~10当量の炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム等の無機塩基、あるいはトリエチルアミン、ピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基の存在下、0.5~10当量のアミン誘導体(III)と、-10~150℃で30分~2日間反応させ、シリカゲルクロマトグラフィー、再結晶等通常の方法で精製する事により化合物(1)を製造する。

【0011】本発明の化合物は、後述の実施例に示すように5-ヒドロキシトリプタミン (5-HT) 受容体の1つである5-HT<sub>1A</sub>受容体に結合する。従来、5-HT<sub>1A</sub>受容体に結合する化合物、例えばブスピロン (Buspirone) [N-(4-(4-(2-ピリミジニル)-1-ピベラジニル)ブチル)-1,1-シクロペンタンジアセタミド塩酸塩] (ナウニン-シュミードベルクス・アチーブ・フュアファーマコロジー (Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.) 328, 467, 1985)、あるいはイプサピロン (Ipsapirone) [2-(4-(4-(2-ピリミジニル)-1-ピベラジニル)ブチル)-1,2-ベンズイソチアゾール-3-(2H)オン-1,1-ジオキシデヒドロクロライド] やSM-3997 [3α, 4β, 7β, 7α-ヘキサヒドロ-2-(4-(4-(2-ピリミジニル)-1-ピベラジニル)-ブチル)-4,7-メタノ-1H-イソインドール-1,3(2H)ジオンクエン酸2水素塩] (ナウニン シュミードベルクス・アチーブ・フュア・ファーマコロジー (Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.) 328, 467, 1985；ジャパニーズ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー (Japan. J. Pharmacol.), 45, 493, 1987) が抗不安作用を示すことが知られているが、本発明化合物もこれらと同様の作用による抗不安薬として使用し得る。

【0012】即ち、広場恐怖を伴うかもしくは伴わないパニック障害、広場恐怖症、社会恐怖症、単独恐怖症、強迫障害 (もしくは強迫神経症)、外傷後のストレス障害等の慢性および急性の不安障害 (神経症)；精神分裂症；躁うつ病；片頭痛等の治療または予防に有用である。本発明化合物を抗不安薬として使用する場合、いか

8

なる方法でも投与できるが、好適には以下のような方法で実施される。

【0013】すなわち皮下注射、静脈内注射、筋肉注射、腹腔内注射等の非経口投与、あるいは経口投与によって実施される。投与量は患者の年齢、健康状態、体重、同時処理があるならばその種類、処置頻度、所望の効果の性質等により決定される。一般的に有効成分の1日投与量は0.001~10.0mg/kg体重、通常0.05~3mg/kg体重であり、1回あるいはそれ以上投与される。

【0014】本発明化合物を経口投与する場合は錠剤、カプセル剤、粉剤、液剤、エリキシル剤等の形態で、また非経口投与の場合は液体あるいは懸濁等の殺菌した液状の形態で用いられる。上述の様な形態で用いられる場合、固体あるいは液体の毒性のない製剤的担体が組成に含まれ得る。固体担体の例としては通常のセラチンタイプのカプセルが用いられる。または有効成分を補助薬とともにあるいはそれなしに錠剤化、粉末包装してもよい。

【0015】これらのカプセル、錠剤、粉末は一般的に5~95%、好ましくは25~90%重量の有効成分を含む。すなわちこれらの投与形式では0.5~500mg、好ましくは1~100mgの有効成分を含有するのがよい。液状担体としては水あるいは石油、ピーナツ油、大豆油、ミネラル油、ゴマ油等の動植物起源の、または合成の油等が用いられる。

【0016】また、一般に生理食塩水、デキストロースあるいは類似のショ糖溶液、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール等のグリコール類が液状担体として好ましく、とくに生理食塩水を用いた注射液の場合には通常0.5~20%、好ましくは1~10%重量の有効成分を含むようにする。経口投与の液剤の場合、0.5~10%重量の有効成分を含む懸濁液あるいはシロップがよい。この場合の担体としては香料、シロップ、製剤学的ミセル体等の水様賦形剤を用いる。

【0017】

【実施例】以下、本発明を実施例によって更に詳細に説明するが、本発明はその要旨を超えない限り、以下の実施例によって限定されるものではない。

#### 実施例1

5-[3-{(2S)-(1,4-ベンゾジオキサン-2-イルメチル)アミノ}プロポキシ]-1,3-ベンゾジオキソール塩酸塩 (表-1の化合物No.1)の合成  
5-(3-アミノプロポキシ)-1,3-ベンゾジオキソール 5.86gと(2R)-2-トシロキシメチル-1,4-ベンゾジオキサン (Journal of Medicinal Chemistry, 20, 880, 1977に従って合成した) 3.20gをアセトニトリル100mlに溶解し、トリエチルアミン2.77mlを加え、加熱還流下12時間攪拌する。反応終了後、水

(6)

特開平4-288072

9

10

を加え、クロロホルムで抽出する。抽出液を水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。クロロホルム層を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-メタノール）で精製し、5-[3-{(2S)-(1,4-ベンゾジオキサン-2-イルメチル)アミノ}プロポキシ]-1,3-ベンゾジオキソール 2.68gを得た。

【0018】これを酢酸エチルに溶解し、26%塩酸/イソプロパノールを加える。生成した結晶をろ取し、標題化合物 2.37gを得た。融点212-218℃。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.16 (2H, m)、6.89 (5H, m)、6.63 (1H, d, J=2.4Hz)、6.37 (1H, dd, J=7.5, 2.5Hz)、5.95 (2H, s)、4.65 (1H, m)、4.37 (1H, dd, J=12.5, 2.3Hz)、4.02 (3H, m)、3.25 (4H, m)、2.10 (2H, m) 得られた光学活性体と、別に合成したラセミ体 (USP 4,684,739号記載の方法に従って合成した) を、それぞれピリジン中、(S)-メトキシトリフルオロメチルフェニル酢酸クロリドでアミド化したのち、高速液体クロマトグラフィー (カラム: ウォータース ノバパックC18) で分析し、その比較によって光学純度を求めたところ、合成した光学活性体は、99% e. e以上であった。

#### 【0019】実施例2

5-[4-{(2S)-(1,4-ベンゾジオキサン-2-イルメチル)アミノ}プロポキシ]-1,3-ベンゾジオキソール塩酸塩 (表-1の化合物No. 4) の合成  
実施例1において5-(3-アミノプロポキシ)-1,3-ベンゾジオキソールの代わりに5-(4-アミノプロポキシ)-1,3-ベンゾジオキソールを用いた他は同様にして標題化合物を合成した。融点169-171℃  
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.20 (2H, m)、6.89 (5H, m)、6.61 (2H, d, J=2.5Hz)、6.35 (2H, dd, J=8.5, 2.5Hz)、5.94 (2H, s)、4.65 (1H, m)、4.36 (1H, dd, J=11.8, 2.3Hz)、4.05 (1H, m)、3.90 (2H, m)、3.10 (4H, m)、1.75 (2H, m)

#### 【0020】実施例3

5-[5-{(2S)-(1,4-ベンゾジオキサン-2-イルメチル)アミノ}ベンチルオキシ]-1,3-ベンゾジオキソール塩酸塩 (表-1の化合物No. 7) の合成

(実施例1において5-(3-アミノプロポキシ)-1,3-ベンゾジオキソールの代わりに5-(5-アミノベンチルオキシ)-1,3-ベンゾジオキソールを用いた他は同様にして標題化合物を合成した。融点169

-173℃

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.10 (2H, m)、6.88 (4H, m)、6.78 (1H, d, J=8.5Hz)、6.60 (2H, d, J=2.5Hz)、6.34 (1H, dd, J=8.3, 2.5Hz)、5.93 (2H, s)、4.65 (1H, m)、4.36 (1H, dd, J=11.5, 2.3Hz)、4.04 (1H, m)、3.88 (2H, t, J=6.2Hz)、3.20 (2H, m)、2.98 (2H, m)、1.71 (4H, m)、1.44 (2H, m)

#### 【0021】実施例4

5-HT<sub>1A</sub>受容体の選択的リガンドである8-ヒドロキシ-2-(ジ-n-プロピルアミノ)テトラリン ([3H] 8-OH-DPAT) を用いたバインディング アッセイ (ニューロファーマコロジー (Neuropharmacol.), 26, 139, 1987) で本発明化合物の5-HT<sub>1A</sub>受容体に対する親和性を求めた。具体的には、ラット脳をトリス緩衝液でホモジナイズし、遠心分離した後その沈査を再びトリス緩衝液でホモジナイズして、37℃で10分間インキュベートする。これを再び遠心分離して、その沈査をパーズリン、塩化カルシウムおよびアスコルビン酸を含むトリス緩衝液でホモジナイズして、バインディングアッセイに供する。(膜標本)。

アッセイは、膜標本と [3H] 8-OH-DPAT および被験薬とを合わせ、37℃で10分間インキュベートすることにより行なった。その後すみやかにワットマン (Whatman) GF/B フィルターで濾過し、フィルター上に残った放射性を液体クロマトグラフィーで測定した。被験化合物の5-HT<sub>1A</sub>受容体への結合能は、下記式、

#### 【0022】

【数1】

$$K_i = \frac{IC_{50}}{1 + \frac{[L]}{K_d}}$$

(上記式中、[L]は[3H] 8-OH-DPATの濃度、K<sub>d</sub>は解離定数そしてIC<sub>50</sub>は[3H] 8-OH-DPATの結合を50%抑制するのに必要な被験化合物の濃度である。)により計算されるK<sub>i</sub>値で示した。すなわちこのK<sub>i</sub>値が低い化合物ほど5-HT<sub>1A</sub>受容体への結合能が高いため、抗不安薬としての適用に有用であると考えられる。結果を表-3に示す。なお、表-3中の化合物No. は表-1及び2の化合物No. に対応する。

#### 【0023】

【表3】



(7)

特開平4-288072

11		12	
化合物No.		付加塩	Ki値 (nM)
No. 1	(dℓ)	HCl	1.6
	(S)	HCl	0.29
	(R)	HCl	3.9
No. 2	(dℓ)	HCl	2.5
No. 3	(dℓ)	HCl	7.6
No. 4	(S)	HCl	0.91
No. 6	(dℓ)	HCl	2.9
No. 7	(dℓ)	HCl	4.09
	(S)	HCl	1.84
No. 13	(dℓ)	HCl	9.7
ブスピロン			14

## 実施例5

Vogelら【サイコファーマコロジー (Psychopharmacology) 21, 1, 1971】の方法を用い、抗不安活性の評価として抗コンフリクト作用試験を行なった。38時間絶水したラットを抗コンフリクト作用測定装置に入れ、電気ショックを与えずに水飲み回数を10分間測定した。100回以上の水を飲んだラットをさらに24時間絶水し、再び装置に入れ、20回水飲みノズルをなめる毎に1回電気ショックを与える条件下で、受けたショックの回数を3分間測定した。その\*

\*値が25回以下に抑制されたラットをコンフリクト状態のラットとして実験に供した。

【0024】被験薬を経口投与し、1時間後に再び同じ条件で受けたショックの回数を3分間測定した。抗コンフリクト作用は対照群の受けたショックの回数に対して、どれだけ被験薬によりショックの回数が増えたかで評価される。結果を表-4に示す。なお、表-4中の化合物No. は表-1の化合物No. に対応する。

【表4】

## 抗コンフリクト作用

化合物No.	投与量 (mg/kg体重)	受けたショック回数 (回/3分)
対照群		7.4
No. 1 (dℓ)	0.25	20.9
(S)	0.05	20.1
(R)	0.5	12.5
No. 2 (S)	0.2	21.8
No. 3 (S)	0.2	18.0
ブスピロン	5.0	14.4

【0025】実施例6

50 急性毒性試験

(8)

特開平4-288072

13

14

SD雄雄ラットに本発明の化合物を0.5%CMC-Na水溶液に懸濁させたものを経口投与し、7日間症状観察を行った。実施例1の化合物のALD値(近似致死量)は100mg/kg体重であった。

実施例7

製剤例

(1)錠剤

下記成分を常法に従って混合し、慣用の装置により打錠した。

化合物No. 1	10	mg
結晶セルロース	21	mg
コーンスターチ	33	mg
乳糖	65	mg
ステアリン酸マグネシウム	1.3	mg

(2)軟カプセル剤

下記成分を常法に従って混合し、軟カプセルに充填し

た。

化合物No. 1	10	mg
オリーブ油	105	mg
レシチン	6.5	mg

(3)注射用製剤

下記成分を常法に従って混合して1mlのアンプルを調製した。

化合物No. 1	0.7	mg
塩化ナトリウム	3.5	mg
10 注射用蒸留水	1.0	mg

[0026]

【発明の効果】本発明化合物は、公知の抗不安薬であるブスピロンよりも高い5-HT<sub>1A</sub>受容体への結合能を有することから、優れた抗不安薬としての用途が期待される。

フロントページの続き

(72)発明者 戸部 昭広

神奈川県横浜市緑区鴨志田町1000番地 三  
菱化成株式会社総合研究所内

(72)発明者 斎藤 健一

神奈川県横浜市緑区鴨志田町1000番地 三  
菱化成株式会社総合研究所内

特開平4-288072

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成9年(1997)2月4日

【公開番号】特開平4-288072

【公開日】平成4年(1992)10月13日

【年通号数】公開特許公報4-2881

【出願番号】特願平3-49860

【国際特許分類第6版】

C07D 319/20

A61K 31/335 AAE

C07D 407/12

【F I】

C07D 319/20 9454-4C

A61K 31/335 AAE 9454-4C

C07D 407/12 7602-4C

【手続補正書】

【提出日】平成8年3月1日

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

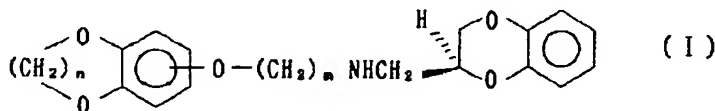
【補正方法】変更

\*【補正内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記一般式(1)

【化1】



(式中、mは2～5の整数を表わし、nは1～3の整数を表わす。)で表わされるアルキレンジオキシベンゼン誘導体またはその酸付加塩。

【請求項2】 請求項1記載の化合物を有効成分とする抗不安薬。

【請求項3】 請求項1記載の化合物を有効成分とする精神分裂症治療薬。

【請求項4】 請求項1記載の化合物を有効成分とする躁うつ病治療薬。

【請求項5】 請求項1記載の化合物を有効成分とする片頭痛治療薬。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0017

【補正方法】変更

【補正内容】

【0017】

【実施例】以下、本発明を実施例によって更に詳細に説明するが、本発明はその要旨を超えない限り、以下の実施例によって限定されるものではない。

実施例1

5-〔3-〔〔(2S)-1, 4-ベンゾジオキサン-2-イルメチル〕アミノ〕プロポキシ〕-1, 3-ベン

ゾジオキソール塩酸塩(表-1の化合物No. 1)の合成  
5-(3-アミノプロポキシ)-1, 3-ベンゾジオキソール 5.86gと(2R)-2-トシロキシメチル-1, 4-ベンゾジオキサン(Journal of Medicinal Chemistry, 20, 880, 1977に従って合成した)3.20gをアセトニトリル100mlに溶解し、トリエチルアミン2.77mlを加え、加熱還流下12時間攪拌する。反応終了後、水を加え、クロロホルムで抽出する。抽出液を水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。クロロホルム層を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール)で精製し、5-〔3-〔〔(2S)-1, 4-ベンゾジオキサン-2-イルメチル〕アミノ〕プロポキシ〕-1, 3-ベンゾジオキソール 2.68gを得た。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0019

【補正方法】変更

【補正内容】

【0019】実施例2

5-〔4-〔〔(2S)-1, 4-ベンゾジオキサン-2-イルメチル〕アミノ〕ブトキシ〕-1, 3-ベンゾ

特開平4-288072

ジオキソール塩酸塩（表-1の化合物No. 4）の合成  
実施例1において5-（3-アミノプロポキシ）-1, 3-ベンゾジオキソールの代わりに5-（4-アミノブトキシ）-1, 3-ベンゾジオキソールを用いた他は同様にして標題化合物を合成した。融点169-171℃  
<sup>1</sup>H-NMR（DMSO-d<sub>6</sub>）δ9.20（2H, m）、6.89（5H, m）、6.61（2H, d, J=2.5Hz）、6.35（2H, dd, J=8.5, 2.5Hz）、5.94（2H, s）、4.65（1H, m）、4.36（1H, dd, J=11.8, 2.3Hz）、4.05（1H, m）、3.90（2H, m）、3.10（4H, m）、1.75（2H, m）

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0020

【補正方法】変更

【補正内容】

【0020】実施例3

5-〔5-〔（2S）-1, 4-ベンゾジオキサン-2-イルメチル〕アミノ〕ベンチルオキシ〕-1, 3-ベンゾジオキソール塩酸塩（表-1の化合物No. 7）の合成

（実施例1において5-（3-アミノプロポキシ）-1, 3-ベンゾジオキソールの代わりに5-（5-アミノベンチルオキシ）-1, 3-ベンゾジオキソールを用\*

\*いた他は同様にして標題化合物を合成した。融点169-173℃

<sup>1</sup>H-NMR（DMSO-d<sub>6</sub>）δ9.10（2H, m）、6.88（4H, m）、6.78（1H, d, J=8.5Hz）、6.60（2H, d, J=2.5Hz）、6.34（1H, dd, J=8.3, 2.5Hz）、5.93（2H, s）、4.65（1H, m）、4.36（1H, dd, J=11.5, 2.3Hz）、4.04（1H, m）、3.88（2H, t, J=6.2Hz）、3.20（2H, m）、2.98（2H, m）、1.71（4H, m）、1.44（2H, m）

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0024

【補正方法】変更

【補正内容】

【0024】被験薬を経口投与し、1時間後に再び同じ条件で受けたショックの回数を3分間測定した。抗コンフリクト作用は対照群の受けたショックの回数に対して、どれだけ被験薬によりショックの回数が増えたかで評価される。結果を表-4に示す。なお、表-4中の化合物No. は表-1の化合物No. に対応する。

【表4】

抗コンフリクト作用

化合物No.	投与量 (mg/kg体重)	受けたショック回数 (回/3分)
対照群		7.4
No. 1 (dℓ)	0.25	20.9
(S)	0.05	20.1
(R)	0.5	12.5
No. 4 (S)	0.2	21.8
No. 7 (S)	0.2	18.0
ブスピロン	5.0	14.4